

【申請資料】

Q 1 資料はGLP適用ですか。

A 1 リスク評価資料自体はGLP適用ではありません。ただし、リスク評価に申請書添付資料の毒性試験成績又は安全性試験成績を使用する場合には、当該試験はGLP適用です。

Q 2 リスク評価に公表された科学文献を利用できますか。

A 2 公表された科学文献を利用できます。当該文献を参考資料として添付してください。

Q 3 リスク評価に公表されたCodex、EMA、食品安全委員会等の評価資料を利用できますか。

A 3 Codex等の評価書の成績をリスク評価に利用することはできませんが、Codex等の評価書において参考資料として引用している公表文献の成績を利用してリスク評価を行うことはできます。その場合には、当該文献を参考資料として添付してください。

【適用範囲】

Q 4 後発医薬品についてもリスク評価は必要ですか。

A 4 原則として、後発医薬品についてのリスク評価は不要です。ただし、動物用医薬品として新規の添加物を含有する製剤については、安全性に関する試験資料の中で、当該添加物の使用者等へのリスクについて考察してください。

Q 5 このガイドラインは、既承認の製品にも適用されますか。

A 5 このガイドラインは、原則として、既承認製品には適用されません。ただし、事故等が生じた場合や新たな毒性が見つかった場合等には、動物用医薬品の再評価において本ガイドラインを適用して評価することがあります。

【試験対象物質】

Q 6 毒性試験は、有効成分についてのみ実施することでよいですか。

A 6 原則として、毒性試験は有効成分のみについて実施することで差し支えありません。ただし、製剤に含まれる有効成分以外の添加物が有害でないことを、科学文献、SDS（安全データシート）、動物用医薬品や人用医薬品としての使用例等から示すことが必要です。

Q 7 製剤を用いた経皮毒性試験が必要となるのはどのような場合ですか。

A 7 製剤に含まれる有効成分以外の添加物が有害でないことを、科学文献、SDS（安全データシート）、動物用医薬品や人用医薬品としての使用例等から示すことが可能であれば、製剤を用いた経皮毒性試験を実施する必要はありません。

【毒性評価】

Q 8 製剤を用いた経皮毒性試験の方法は何を参考としたらよいですか。

A 8 新たに製剤を用いた毒性試験を実施する場合は、原則として、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律関係事務の取扱いについて」（平成12年3月31日付12動薬A第418号農林水産省動物医薬品検査所長通知）別添2の9-2の（1）の（ア）急性毒性試験を参考としてGLP基準に適合するよう実施してください。

Q 9 急性毒性試験では、従前より致死量を求めているが、今後はNOAELを求めることが必要ですか。

A 9 急性毒性試験でNOAELを求められなかった場合であっても、死亡や重篤な毒性徴候が認められなかった用量を知ることができれば、どのような試験から導かれた用量であるのかを明記した上で、NOAELの代わりに評価に用いてMOEを算出し、MOEが100より十分に大きいことやその他のデータを含めた総合的な判断から安全性を考察することも可能と考えます。

Q 10 経皮毒性試験は、欧米では中長期の経皮毒性が求められ、それにより評価していると思うのですが、中長期の経皮毒性試験が必要になるのですか。もし不要とするのであれば、評価はどのように行えば良いですか。

A 10 「食用に供する動物を対象としない動物用医薬品のための毒性試験法ガイドライン」においては、亜急性毒性試験の投与経路は原則として臨床適用経路が、慢性毒性試験では臨床適用経路又は経口投与が規定されていますので、これらを用いることができると考えます。また、対象動物を用いた安全性試験の成績についても参考とすることができると考えます。

Q 11 新有効成分以外の場合で、有効成分等を用いた経口反復投与毒性試験が必要となるのはどういう場合ですか。

A 11 比較的長期間にわたって動物表皮や環境中に評価対象成分が残存し、入手可能な試験成績、文献を用いても、シナリオD及びFのMOEが100を超えていることが推定できない場合であっても、実施可能なりスク削減策によるMOE値の上昇によってもMOEが100を超えることが推定できない場合です。

【暴露評価】

Q 12 類似製剤の放出量データは利用可能ですか。

A 12 そのデータを用いることができるとする科学的根拠を示していただければ、類似製剤のデータを活用することができます。

Q 13 拭き取り試験を実施する際の注意点はありますか。

A 13 用法・用量の妥当性、拭き取り方法の妥当性及び分析法の妥当性など試験全般にわたって試験の妥当性を説明できるようにしてください。

Q 14 暴露量の推定のパラメータ（皮膚から口への移行率等）は、どのように求めたら良

いのですか。

A14 試験結果や公表文献のほか、日本における統計・調査などがあれば根拠となります。また、米国EPAが示している“Standard Operating Procedures for Residential Pesticide Exposure Assessment”等の暴露評価の数値等を根拠として使用することも可能です。根拠がない場合には、最悪のケースを想定してください。

Q15 獣医師やブリーダー等が1日当たり接触する頭数や動物の体重、暴露されたヒトの体重は、どのような数字を用いたら良いですか。

A15 日本における統計・調査などがあれば根拠としてください。調査結果としては、例えば、以下のようなものがあります。

例)

- ・ 獣医師1人の1日当たりの診療可能頭数は、犬14頭、猫15頭であるという報告があります。
(<http://nichiju.lin.gr.jp/report/pdf/190605-1.pdf>)
- ・ 動物取扱い業者の店頭保有数の平均値は、犬22.5頭、猫6.9頭であるという調査結果があります。
(http://www.env.go.jp/nature/dobutsu/aigo/2_data/pamph/rep_h1503/03.pdf)
- ・ 犬の体重については、5-10kgの犬の頻度が高いという調査結果があります
(<http://www.petfood.or.jp/data/chart2009/17.html>)
- ・ 1頭当たりの用量について承認されている場合には、犬の体重1kg当たりの用量(D)×動物の体重(W)の値の最悪のケース(最大値)として、申請されている1頭当たりの最高投与量を用いて計算することができます。
- ・ ヒトの体重は、平成25年の国民健康・栄養調査結果報告書等を利用することができます。例えば、この報告書に示されている値を用いて成人(59kg; 20才以上の平均値)、小児(10kg; 1才児の平均値)等のように体重を設定することができます。

Q16 暴露評価の手法として、米国EPAが示している“Standard Operating Procedures for Residential Pesticide Exposure Assessment”を用いることができますか。

A16 EPA-SOPの暴露評価手法に基づいて評価していることを明確に示していただいた上で、当該手法を用いた評価を行うことは可能です。ただし、用いるパラメータの値が米国と日本において大きく異なると思われる場合には、日本での皮膚滴下剤の使用に適した値を使用してください。

Q17 獣医師やブリーダー等、職業上製品を使用する人と、一般の犬猫の飼い主等、対象者を分けて評価する場合に、対象者によって暴露量の計算に用いるパラメータの数値を変えたり、マスク・手袋の着用等のリスク管理措置を変えることができますか。

A17 暴露評価を行う際には、その対象者に適した暴露量の計算式のパラメータの値を使用すること、及びその対象者のみを対象とするリスク管理措置(例えば製品の使用上の注意に、獣医師はマスク及び手袋を着用して製品を取り扱うこと等)を設定し、その措置を踏まえたリスク評価を行うことができます。

Q18 吸入毒性試験成績がない場合に、蒸気圧が低いこと等を根拠として暴露のシナリオ B（吸入）及び F 2（吸入）の記載を省略することはできますか。

A18 暴露のシナリオ B（吸入）及び F 2（吸入）の項目を設定し、その中で、対象となる成分の蒸気圧の値等から推定される吸入暴露量が使用者等に対して問題とならない程度であることを説明することにより、吸入毒性試験成績の添付を省略することができます。

Q19 承認申請する用法及び用量とは異なる暴露のシナリオ E（事故）を設定したのはなぜですか。

A19 承認申請する使用方法ではありませんが、子供が誤飲により経口暴露する事態が発生するリスクについては、予め評価し、経口暴露によるリスクの程度に応じて、それを防止する策を講じる必要があります。一方で、誤飲の可能性が考えられない場合（チャイルドレジスタンス容器の使用など）は、その旨記載することで、このシナリオについての評価とすることができます。

Q20 環境経由の暴露のシナリオ（F 1、F 2、G）では、投与後動物に接触することによる直接的な暴露のシナリオ（A、B、D）と比較して暴露量が少ないのではないかと考えられますが、これらのシナリオを設定したのはなぜですか。

A20 環境中の濃度は、投与直後の動物の体表濃度と比較すると低い場合が多いと考えられますが、使用者等が投与された動物に接触する頻度より、床やカーペット等に接触する頻度が多い可能性や物質によっては床等の環境中に長期に残留する可能性があるため、暴露量が無視できる程度とならない可能性があると考えられることから、このシナリオを設定しました。

Q21 環境経由の暴露のシナリオ（F 1、F 2、G）から導かれる暴露量と、投与後動物に接触することによる直接的な暴露のシナリオ（A、B、D）から導かれる暴露量を合計すると実際より過剰な値となる可能性があると思われませんが、そのような場合にはどのように取り扱えばよいでしょうか。

A21 2つのシナリオによる暴露量の和を算出した後に、過大評価であるという考察を付けて、妥当な値に減じてリスク評価を行うことができると考えます。

Q22 MOEが100以下の場合には、必ず暴露量を少なくする対策が必要でしょうか。また、MOEが100を超える場合であっても暴露量を少なくする対策が必要な場合とは、どのような場合でしょうか。

A22 あくまで100というのは目安の値であるため、MOEが100を下回っていても評価に用いたデータの種類、種差、薬物動態や薬理作用に基づいてリスクが十分に低いと説明することが可能な場合もあると考えられます。反対に、データの不確実性が大きい場合などでは、100より大きな値を用いた評価が求められる可能性も考えられます。いずれにしても、MOEの算出に用いたデータの内容及び算出されたMOEの値の意味すると

ころを理解し、使用者等の暴露のリスクについて十分考察し、対応の要否を判断することが必要と考えられます。

Q23 A～Gの各々のシナリオでMOEを算出する際に使用するNOAELは、どの試験成績等を用いたらよいでしょうか。

A23 以下の試験、文献等から、暴露のシナリオに対応する最も適切と考える値を用いてください。その際、選択した試験成績が適切と考える理由について説明してください。適切な試験成績等がない場合には、リスクの程度に関して可能な範囲で考察をしてください。

A（1日：投与時、経皮暴露）：単回投与経皮毒性試験、対象動物安全性試験、有効成分の皮膚透過性に関する試験等。

B（1日：投与時、吸入暴露）：単回投与吸入毒性試験、製剤からの有効成分の揮発性に関する試験、有効成分の物理化学的性質（揮発性）等。

C（1日～長期間：動物と直接接触、経皮暴露）：単回投与経皮毒性試験、反復投与経皮毒性試験、対象動物安全性試験、有効成分の皮膚透過性に関する試験等。

D（1日～長期間：動物と直接接触→指を舐める、経口暴露）：単回投与経口毒性試験、反復投与経口毒性試験等。

E（1日（1回）：誤飲、経口暴露）：単回投与経口毒性試験等。

F1（1日～長期間：投与後環境から、経皮暴露）：単回投与経皮毒性試験、反復投与経皮毒性試験、対象動物安全性試験、有効成分の皮膚透過性に関する試験等

F2（1日～長期間：投与後環境から、吸入暴露）：単回投与吸入毒性試験、製剤からの有効成分の揮発性に関する試験、有効成分の物理化学的性質（揮発性）等。

G（1日～長期間：投与後環境から→指を舐める、経口暴露）・・・単回投与経口毒性試験/反復投与経口毒性試験等。